

わたしたちが創ります。

ウィルソン病

てんかん重積

悪性胸水

新生児けいせいん

月経困難症

脳腫瘍
(悪性神経膠腫)

その薬を待ち望む方のために

医薬品開発の今後

アンメットニーズ医薬品開発とDRへの期待

ノーベルファーマ株式会社
代表取締役社長 塩村 仁

2013年10月31日

本日の話題

1. 医薬品開発の動向
2. 難病(がんを含む)医薬品開発の難しさ
3. Drug Repositioning (DR)と新有効成分
医薬品の違い
4. DRの例
5. DRの問題点
6. 話題提供

わたしたちが創ります。

Nobelpharma

ノーベルファーマ株式会社

ウィルソン病

てんかん重積

悪性胸水

新生児けいせん

月経困難症

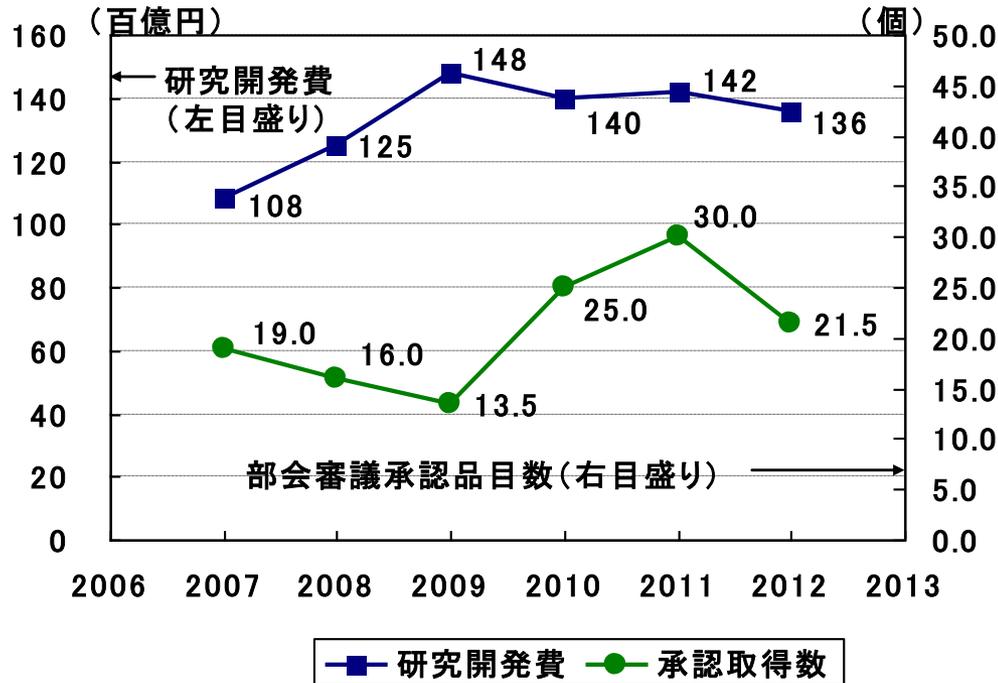
脳腫瘍
(悪性神経膠腫)

その薬を待ち望む方のために

1. 医薬品開発の動向

Common Disease → 難病・がん

医薬品の研究開発費



研究開発費①	7.98兆円
承認品目数②	125
①/②	638億円

2007～2012年まで6年間の総計

①研究開発費: 海外を含む

②承認品目数: 国内のみ

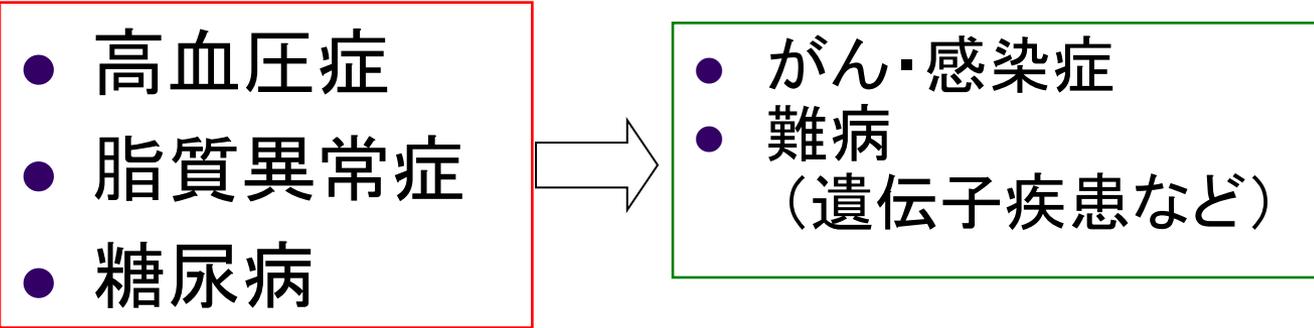
製薬協HPにて業績推移の公表されている国内企業計26社の総計及びPMDA公表資料より作成。複数社で承認を取得している場合は、発明した会社にて集計し、同格の場合は0.5とした。

主な傷病の推定患者数(平成23年10月)

傷病名	治療充足度	総数(千人)
高血圧性疾患	◎	9,067
糖尿病	○	2,700
高脂血症	◎	1,886
心疾患(高血圧性のものを除く)	○	1,612
悪性新生物	◎~×	1,526
食道、胃及び十二指腸の疾患	◎	1,246
脳血管疾患	○	1,235
喘息	◎	1,045
統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害	△	713
アルツハイマー病	×	366
肝疾患	?	276
ウイルス肝炎	○	206
血管性及び詳細不明の認知症	?	146

出典:厚生労働省 患者調査(治療充足度は演者の私見)

Common Disease ⇒ 難病・がんへ



比較項目	Common Disease	難病・がん
治療手段	一般に多い	ない / 少ない
疾患数	少ない	6,000~8,000種類
患者数	多い (数十~数百万人)	少ない (数人~数万人)
開発企業	大企業向き	小企業向き
開発	比較的容易 (開発方法、採算性)	難 (後述)

本日の話題

1. 医薬品開発の動向
2. 難病(がんを含む)医薬品開発の難しさ
3. Drug Repositioning (DR)と新有効成分医薬品の違い
4. DRの例
5. DRの問題点
6. 話題提供

わたしたちが創ります。

その薬を待ち望む方のために

ウィルソン病

てんかん重積

悪性胸水

月経困難症

新生児けいせん

脳腫瘍
(悪性神経膠腫)

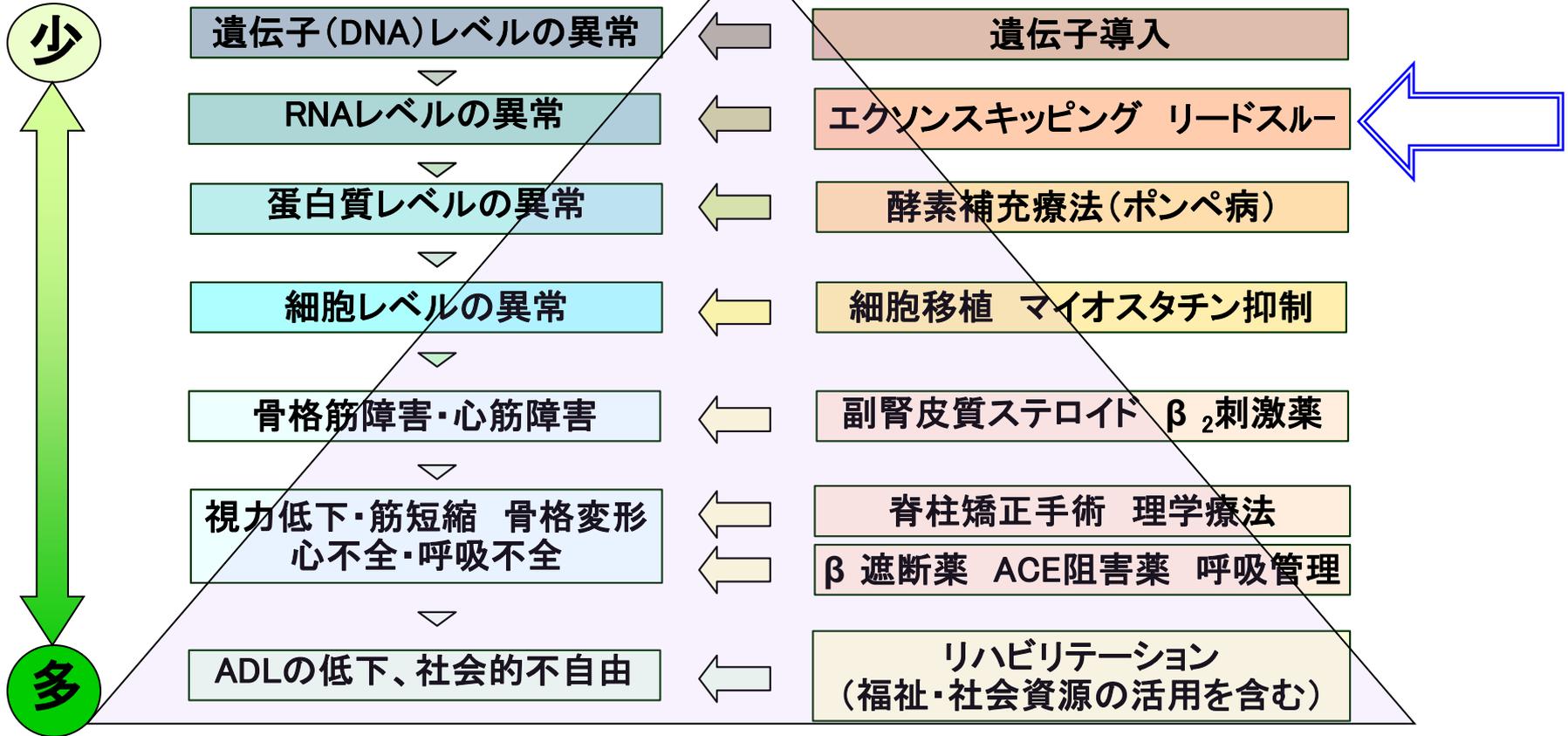
2. 難病(がんを含む)医薬品開発の難しさ

ほとんどが・・・

- (1) 患者数が少ない
- (2) 病態(発症機序、自然経過)が未解明
- (3) 治療法の手掛かりがない
- (4) モデル動物がない
- (5) 治験のプロトコルがない: Placebo対照比較試験
- (6) 疾患の進行が緩徐・様々 ⇒ 長期・多数例の治験

遺伝子に作用する薬剤 ⇒ 対象患者が狭まる

1剤の
治療対象



出典:川井 充 臨床神経学 49(11)863-866,2009

DMDは様々なジストロフィン遺伝子異常の集合体

ジストロフィン遺伝子の変異の内訳

変異の内容	例数 (%)
1つ以上のエクソンの欠失	212 (59.6%)
1つ以上のエクソンの重複	30 (8.4%)
ナンセンス変異	66 (18.5%)
スプライス部位の変異	16 (4.5%)
小欠失、挿入変異	28 (7.9%)
イントロン領域の変異	2 (0.6%)
染色体異常	2 (0.6%)
計	356

治療対象患者数
 $4,000 \text{人} \times 18.5\%$
 $\times 1/2 = 370 \text{人}$

J Hum Genet. 2010;55(6):379-88.

最近製造販売承認を受けた腫瘍用薬

— 治療対象患者が少なく、売上小 —

承認年月	販売名	企業名	効能・効果	予測患者数(人)	ピーク時売上げ予測(億円)
12/3	ポテリジオ	協和発酵キリン	再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞性白血病リンパ腫	510	16.0
12/3	ザーコリ	ファイザー	ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	1,600	112.0
12/6	インライタ	ファイザー	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	1,600	63.0
12/6	ゴナックス	アステラス	前立腺癌	37,000	88.0
12/9	ヴォトリエント	グラクソ・スミスクライン	悪性軟部腫瘍	197	4.9
12/9	ギリアデル	ノーベルファーマ	悪性神経膠腫	420	5.3
12/12	アフィニトール	ノバルティス ファーマ	結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫	40	1.6
13/3	ステバーガ	バイエル薬品	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	4,800	33.0
13/3	エボルトラ	サノフィ	再発又は難治性の急性リンパ性白血病	58	1.6
13/3	アーゼラ	グラクソ・スミスクライン	再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病	140	6.8

薬価算定方法: 原価計算 類似薬効比較 規格間調整

(2012年以降の製造販売承認品目、薬価算定時資料より)

本日の話題

1. 医薬品開発の動向
2. 難病(がんを含む)医薬品開発の難しさ
3. Drug Repositioning (DR)と新有効成分医薬品の違い
4. DRの例
5. DRの問題点
6. 話題提供

申請添付資料－新有効成分とDRの違い－

資料区分	資料	新有効成分	新投与経路	新効能	新剤形
起原等	1.起原等、2.外国の使用状況、3.特性等	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○
製造方法等	1.構造決定等、2.製造方法、3.規格等	○ ○ ○	× ○ ○	× × ×	× ○ ○
安定性	1.長期保存、2.苛酷、3.加速	○ ○ ○	○ ○ ○	× × ×	○ ○ ○
薬理	1.効力、2.副次的・安全性薬理、3.その他	○ ○ △	○ △ △	○ × ×	× × ×
薬物動態	1.吸収、2.分布、3.代謝、4.排泄、 5.生物学的同等性、6.その他の薬物動態	○ ○ ○ ○ × △	○ ○ ○ ○ × △	△ △ △ △ × △	○ ○ ○ ○ × △
毒性	1.単回、2.反復、3.遺伝、4.がん原性、 5.生殖発生、6.局所刺激性、7.その他	○ ○ ○ △ ○ △ △	○ ○ × △ ○ △ △	× × × × × × ×	× × × × × × ×
臨床	臨床試験	○	○	○	○

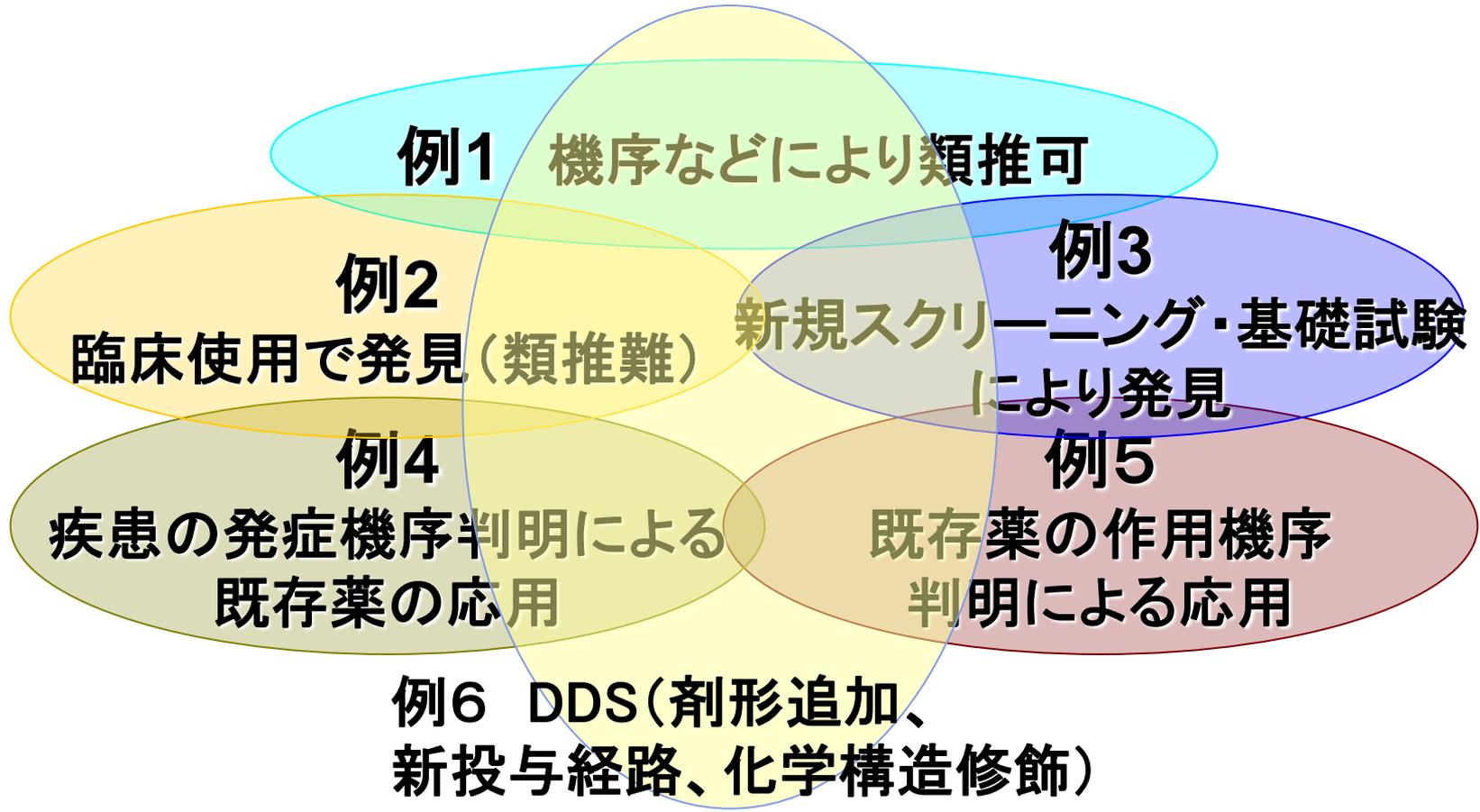
○:添付、×:添付不要、△:個々に判断

本日の話題

1. 医薬品開発の動向
2. 難病(がんを含む)医薬品開発の難しさ
3. Drug Repositioning (DR)と新有効成分
医薬品の違い
4. DRの例
5. DRの問題点
6. 話題提供

DRのいろいろ

主作用周辺/新規作用による開発



例1：機序などにより類推可

販売名	適応	新適応
ルナベル	避妊(他品目)	子宮内膜症に伴う月経困難症 (2008年4月承認)
ユニタルク	(賦形剤、滑沢剤)	悪性胸水の再貯留抑制 (2013年9月承認)

例2：臨床使用で発見（類推難）

販売名（成分名）	適応	新適応
バイアグラ （シルデナフィル）	狭心症 （未承認）	勃起不全
サレド （サリドマイド）	不眠症 （撤退）	ハンセン病の結節性紅斑 多発性骨髄腫
リアップ （ミノキシジル）	高血圧症 （未承認）	壮年性脱毛症における発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）の進行予防
ノベルジン （酢酸亜鉛水和物）	硫酸亜鉛（点眼） 酸化亜鉛（軟膏） 収れん作用	ウィルソン病

例3: 新規スクリーニング・基礎試験により発見

成分名	適応	発見された作用	新適応 (開発中を含む)
ヘルベッサー (ジルチアゼム)	不眠症・不安 (未承認)	血管拡張作用(イヌ)	狭心症、異型狭心症 本態性高血圧症(軽症 ～中等症)
セフトリアキソン ナトリウム (セフェム系抗生物質)	感染症	In vitroで神経保護 作用、ALSモデル動物 での神経脱落、筋力 低下の遅延と延命	ALS (臨床試験にて検討 中)
Astemizole (ヒスタミンH1阻害薬)	気管支喘息 (QTc延長に より撤退)	ヒト熱帯熱マラリア 原虫への作用	マラリア(開発状況不 明だが、QTc延長のた め未開発の模様)

例3: 新規スクリーニング・基礎試験により発見

化合物データベースを活用してのDR

- CMC、安全性試験が終わっている化合物
- 検討対象品目数は限られる
 - NCGC (NIH Chemical Genomics Center) Pharmaceutical Collection
 - 各国の医薬品、動物用薬、未承認・試験実施成分など7,631品目(日本の既承認医薬品は約2,100品目)
- 成功確度は高いか？
 - スクリーニング ⇒ 新薬 : 1/2.5万
 - 主作用 ⇒ 副作用
 - ヒット、リード、候補化合物にはなるかも
 - 主作用も副作用

例4: 疾患の発症機序判明による既存薬の応用

成分名、有効性など	機序	新適応（開発、検討中）
バイアグラ（シルデナフィ ル）	ホスホジエステラーゼ5阻害作用	肺動脈性高血圧症
ラパマイシン（免疫抑制剤）	平滑筋増殖抑制作用mTOR阻害作用	リンパ脈管筋腫症（LAM）： 医師主導治験中
N-アセチルノイラミン酸（食品 に含まれる9単糖）	筋組織で不足しているN-アセチルノ イラミン酸の補充（詳細不明）	縁取り空胞を伴う遠位型ミオ パチー：POC検討中
L-アルギニン	血管内皮機能を正常化し、脳内血流 の不均衡分布を改善する	MELAS（ミトコンドリア脳筋 症）にて臨床検討/検討中
タウリン（高ビリルビン血症 （閉塞性黄疸を除く）における 肝機能改善、うっ血性心不全	ミトコンドリア内のRNA修飾への関 与	
EPI-743	エネルギー産生に係るNADH-キノン 酸化還元酵素の活性亢進	
エダラボン（脳梗塞急性期）	フリーラジカル消去	ALS（治験登録終了）
ロサルタン（高血圧症）	TGFβ阻害	マルファン症候群（治験中： 2007～2014年）

例5: 既存薬の作用機序判明による応用

成分名	適応	発見された機序	新適応 (開発中を含む)
パリエット (テプレノン、 Geranylgeranylacetone)	胃、十二指腸潰瘍 (防御系)	Heat-shock protein 70の誘導	Folding disease ? アルツハイマー病 プリオン病 など

例6: DDS (剤形追加、新投与経路、化学構造修飾)

販売名 (成分名)	承認済適応 (先行製品)	新適応 (剤形)
ノーベルバール	不安緊張状態の鎮静、他 (皮下、筋注)	新生児けいれん、てんかん 重積状態 (静注用製剤)
ホストイン	てんかん発作重積症、他 (フェニトイン)	てんかん重積状態、他 (フェニトインのプロド ラッグ)
ギリアデル	脳腫瘍、多発性骨髄腫 (カルムスチン静注用製剤、 日本では未承認)	悪性神経膠腫 (脳内留置用 徐放性製剤)

わたしたちが創ります。

Nobelpharma

ノーベルファーマ株式会社

ウィルソン病

てんかん重積

悪性胸水

月経困難症

新生児けいせん

脳腫瘍
(悪性神経膠腫)

その薬を待ち望む方のために

ノーベルファーマの医薬品開発

- 販売品目中のDR : 7/10
- 自社の認可数 : 9

ノーベルファーマの医薬品開発: 7/10がDR

品名	成分名	承認済適応症（先行製品）	新適応症（剤形、投与経路等）	DR
ルナベル	ノルエチステロン、エチニルエストラジオール	経口避妊薬（他品目）	子宮内膜症に伴う月経困難症（2008年4月承認）	1
			機能性月経困難症（2010年12月承認）	
			月経困難症（2013年5月承認、LD）	
			月経困難症（2013年6月承認、ULD）	
ノーベルバル	フェノバルビタール	不安緊張状態の鎮静、他（皮下、筋注）	新生児けいれん、てんかん重積状態（静注用）	6
ノベルジン	酢酸亜鉛水和物	硫酸亜鉛（点眼） 酸化亜鉛（軟膏）	ウィルソン病	2
ホストイン	ホスフェニトイン	てんかん発作重積症、他（フェニトイン）	てんかん重積状態、他（フェニトインのプロドラッグ）	6
ギリアデル	カルムスチン	脳腫瘍、多発性骨髄腫（カルムスチン静注用製剤、日本では未承認）	悪性神経膠腫（脳内留置用徐放性製剤）	6
ユニタルク	タルク	（賦形剤、滑沢剤）	悪性胸水の再貯留抑制（2013年9月承認）	1
インダシン	インドメタシン	関節リウマチ、変形性関節症等の消炎・鎮痛・解熱、手術後の炎症及び腫脹の緩解、他	未熟児の動脈管開存症	?

ノーベルファーマの医薬品：売上（その1）

5/8が赤字

販売名	OD	効能・効果	承認年月	薬価(円)	売上(億円)
ルナベル配合錠 LD、ULD		子宮内膜症に伴う月経困難症 機能的月経困難症	2008年4月 2013年6月	1錠 327.90	90.9
ノベルジンカプセル 25mg、50mg	OD	ウィルソン病	2008年 1月	25mg:262.00 50mg:410.60	1.8
ノーベルバール 静注用250mg	OD	新生児けいれん てんかん重積状態	2008年 10月	250mg/瓶 2,060	1.4
ホストイン静注 750mg		てんかん重積状態 術後てんかん発作発現抑制	2011年 7月	750mg/瓶 6,184	10.2
点滴静注用ホス カビル注 24mg/mL	OD	サイトメガロウイルス網膜症、 同血症、同感染症	2012年 1月承継	6g/瓶 7,790	4.1

注)OD:オーファンドラッグ、売上:2012年9月～2013年8月、薬価ベース

ノーベルファーマの医薬品：売上（その2）

5/8が赤字

販売名	OD	効能・効果	承認年月	薬価(円)	売上(億円)
コスメゲン静注用 0.5mg		ウィルス腫瘍、絨毛 上皮腫、小児悪性固形 腫瘍等	2013年 1月承認	0.5mg/瓶 1,870	0.1
インダシン静注用 1mg		未熟児の動脈管開存症	2013年 1月承認	1mg/瓶 7,011	0.6
ギリアデル脳内留 置用剤7.7mg	OD	悪性神経膠腫	2012年 9月	7.7mg/枚 156,442.60	11.5
アラベル	OD	悪性神経膠腫の腫瘍摘 出術中における腫瘍組 織の可視化	2013年 3月	1.5g1瓶 87,867.3	
ユニタルク		悪性胸水の再留置抑制	2013年 9月		

注) OD: オーフアンドラッグ、売上: 2013年1月～2013年8月、薬価ベース

本日の話題

1. 医薬品開発の動向
2. 難病(がんを含む)医薬品開発の難しさ
3. Drug Repositioning (DR)と新有効成分
医薬品の違い
4. DRの例
5. DRの問題点
6. 話題提供

わたしたちが創ります。

Nobelpharma

ノーベルファーマ株式会社

ウィルソン病

てんかん重積

悪性胸水

月経困難症

新生児けいせん

脳腫瘍
(悪性神経膠腫)

その薬を待ち望む方のために

5. DRの問題点

- 排他性
 - 用途特許
 - 再審査期間
- 薬価

再審査期間

期間	新医薬品の種類
10年	希少疾病用医薬品 長期の薬剤疫学的調査が必要なもの
8年	新有効成分医薬品
6年	新医療用配合剤(新規性により4年もある) 新投与経路医薬品
4年	新効能・効果医薬品* 新用法・用量医薬品

* 提案: 新効能の新規性・画期性によっては、6年～8年の再審査期間があっても良いのでは？

DR 医薬品の薬価

1. 類似薬効比較方式

- 参照薬が安価になっている

2. 原価計算方式

本日の話題

1. 医薬品開発の動向
2. 難病(がんを含む)医薬品開発の難しさ
3. Drug Repositioning (DR)と新有効成分
医薬品の違い
4. DRの例
5. DRの問題点
6. 話題提供

内閣府「規制改革会議」

- ▶ 平成25年1月23日に設置
- ▶ 内閣総理大臣の諮問を受け、経済社会の構造改革を進める上で必要な規制改革を進めるための調査審議を行い、内閣総理大臣へ意見を述べることを主要な任務とする。
- ▶ 第14回(8月22日)、安倍総理列席にて薬価算定ルールの見直し等を審議

第14回(8月22日)規制改革会議の意見

日本における研究開発及び先行上市の促進

1. イノベーション評価の積極化
 - ✓ 患者のQOL (Quality of Life) の向上効果を算定ルールに反映
 - QOL向上効果の客観的評価(「質調整生存年」等)
 - 医療・介護費用の削減効果(保険財政への寄与を含む)の数値化
 - ✓ 日本先行開発のための営業利益率引上げ、加算
 - ✓ 原価計算方式での革新性の評価充実
 - ✓ 原価計算方式での開発経緯・製造実態等の十分な反映
 - ✓ 新薬創出・適応外薬解消等促進加算の継続
 - ✓ 革新的医療機器に対応する手技料への配慮
2. 価格予見性の向上
 - ✓ 治験開始段階以降、薬価算定組織に相談
 - ✓ 類似薬効比較方式と原価計算方式のいずれになるか
 - ✓ 革新性評価の程度 どのような場合にどの程度なされるか
3. 「条件及び期限付承認」を受けた再生医療等製品の普及促進
 - ✓ 本承認まで暫定的価格で保険適用

(出典:内閣府HP「規制改革会議」会議情報)



ノーベルファーマ株式会社の使命

必要なのに顧みられない医薬品の提供を通して、医療に貢献する。